Münster 1935 No 84 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Ueber die Wirkung von Leberextrakten auf die Magensekretion des Hundes.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

vorgelegt von
Lotte Homann
aus Haltern / Westf.

1934
Druckausführung Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. P. Esch

Referent: Professor Dr. K. Zipf

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Dem Andenken meines Vaters!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547226_0066

Ueber die Wirkung von Leberextrakten auf die Magensekretion des Hundes.

Aus älteren Untersuchungen [1]) geht hervor, daß Extrakte aus der Schleimhaut verschiedener Teile des Verdauungskanals, besonders des Magens, die Sekretion von Magensaft anregen. Als wirksames Prinzip wurde zunächst ein spezifischer Stoff, der aus der Magenschleimhaut isolierbar ist und mit dem Namen Gastrin [2]) bezeichnet wurde, angesehen. Spätere Untersucher konnten aber zeigen, daß Gastrin nicht spezifisch ist und daß die Sekretion der Magendrüsen auch durch zahlreiche andere Stoffe gesteigert wird. Extrakte aus Leber, Muskel und anderen Organen, Liebig's Fleischextrakt, Pepton und neutralisierter Magensaft wurden bei subkutaner und intravenöser Injektion ebenso wirksam gefunden wie Magenschleimhautextrakt. Popielsky [3]) hat die Ansicht ausgesprochen, daß die sekretionssteigernde Wirkung solcher Extrakte zusammenhänge mit der gefäßerweiternden Wirkung und der Herabsetzung des Blutdrucks, mit einer Herabsetzung der Gerinnbarkeit des Blutes und mit einem Durchlässigerwerden der Blutgefäße. Den wirksamen Stoff sah er in seinem Vasodilatin, von dem er später auf Grund der Untersuchungen von Dale und Laidlaw [4]), ferner von Barger und Dale [5]) annahm, daß es mit Histamin identisch ist.

Tatsächlich haben zahlreiche Untersuchungen an Tieren und Menschen gezeigt, daß Histamin die Magensekretion stark fördert. Die sekretionsanregende Wirkung des subkutan verabreichten Histamins ist heute ein wichtiges Hilfsmittel der Magendiagnostik geworden.

---

[1]) Literatur siehe B. P. Babkin: Die sekretorische Tätigkeit der Verdauungsdrüsen, im Handb. d. norm. u. path. Phys. 1927, Bd. 3, S. 744.

[2]) R. W. Keeton u. F. C. Koch: Americ. Journ. of physiol. Bd. 37, S. 481 (1915).

[3]) L. Popielsky: Pflügers Arch. Bd. 128, S. 222 (1909).

[4]) H. H. Dale u. P. P. Laidlaw: Journ. offic. Bd. 41, S. 318 (1910) u. Bd. 43, S. 182 (1911).

[5]) G. Barger u. H. H. Dale: Journ. offic. Bd. 41, S. 499 (1911).

Die chemische Isolierung von Histamin aus Organgewebe und der pharmakologische Nachweis von histaminähnlichen Stoffen in Gewebsextrakten legt die Vermutung nahe, daß die Steigerung der Magensaftsekretion durch Organextrakte auf ihrem Histamingehalt beruht. Neuere Untersuchungen [6]) [7]) haben aber gezeigt, daß dem Histamin die früher beigemessene Rolle nicht zukommt. In frischem und gealtertem Blut und in frischen Organextrakten ist Histamin entweder garnicht oder nur in unterschwelligen Konzentrationen enthalten. Damit ist es unwahrscheinlich geworden, daß Histamin die Ursache der sekretionssteigernden Wirkung solcher Extrakte ist.

Außer dem Histamin kommen wegen ihrer parasympathicuserregenden Wirkung Cholin und acetylcholinähnliche Stoffe für eine Förderung der Magensaftsekretion durch Organextrakte in Frage. Acetylcholin ist aus Blut und Geweben chemisch isoliert worden. [8]) Es regt die Magensekretion an. [9]) Im Blut und in Gewebsextrakten scheint es aber nicht in wirksamer Form vorzukommen. Dagegen enthalten solche Extrakte mehr oder minder reichliche Mengen von Cholin. Die vom Nervus vagus gesteuerte Fundussekretion wird durch Cholin gefördert. Es ist deshalb möglich, daß ein Teil der sekretionsfördernden Wirkung von Organextrakten auf ihrem Cholingehalt beruht. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß die pharmakologische Wirkung des Cholins im Vergleich zu der des Acetylcholins sehr gering ist.

Von anderen wesentlichen Bestandteilen, von vor allem frischen Gewebsextrakten sind wegen ihrer gefäßerweiternden Wirkung die adenosinartigen Stoffe zu berücksichtigen. Ueber ihre Wirkung auf die Sekretion der Verdauungsdrüsen ist nur wenig bekannt. Nur die Wirkung auf Gallensekretion ist von Bennett und Drury [10]) untersucht worden. Die beiden Autoren konnten keinerlei Wirkung auf Sekretion, aber eine Erschlaffung der Gallenblasenwand feststellen. Die Wirkung auf die Magensaftsekretion ist bisher nicht untersucht.

---

[6]) P. Hülsmeyer u. K. Zipf: Arch. exp. Path. u. Pharm., im Druck.

[7]) K. Zipf, unveröffentlichte Versuche.

[8]) H. H. Dale u. H. W. Dudley, Journ. of physiol. Bd. 68, S. 97 (1929) — W. V. Thorpe, Biochem. Journ. Bd. 22, S. 94 (1928) — J. Kapfhammer u. C. Bischoff, Hoppe-Seylers Z. Bd. 191, S. 179 (1930) — J. Vogelfanger, ebenda Bd. 214, S. 109 (1933).

[9]) F. Gebhardt u. J. Klein, Klin. Wo. 1933, S. 535.

[10]) D. W. Bennett u. A. N. Drury, Journ. of physiol. 1931, Bd. 72, S. 288.

Bei der engen Beziehung der perniziösen Anaemie zur Magenfunktion muß für die sekretionssteigernde Wirkung von Leberextrakten auch an die antianaemische Substanz gedacht werden. Dieser Gedanke liegt schon deshalb nahe, weil bei erhaltener anatomischer Struktur des Magens durch die Behandlung mit antianaemisch wirkenden Leberextrakten die gestörte Magenfunktion des Perniciosa-Kranken wieder hergestellt wird.

Aus den vorliegenden Befunden geht also hervor, daß die Steigerung der Magensekretion durch Organextrakte noch nicht hinreichend geklärt ist. Aufgabe der folgenden Untersuchungen war es deshalb, festzustellen, ob außer Histamin und cholinähnlichen Stoffen auch andere pharmakologisch aktive Stoffe, wie die antianaemische Substanz und die adenosinartigen Stoffe, einen Einfluß auf die Magensekretion ausüben.

Experimenteller Teil.

I. Methodik.

Die Versuche wurden durchgeführt am Magenfistelhund. Die Anlegung der Fistel geschah in der üblichen Weise.

Nach Abheilung der Operationswunde wurde das Tier in den Versuch genommen. Dabei wurde folgendermaßen vorgegangen: Vor jedem Versuch wurde das Tier 24 Stunden lang nüchtern gehalten, sodaß der Magen des Hundes zu Beginn des Versuches leer war. Das Tier wurde mittels Bandstreifen in einem Holzrahmen in der üblichen Weise fixiert. Nach Oeffnung der Metallkanüle wurde der Magen mit lauwarmem Wasser ausgespült; 15—20 Minuten später wurde das betreffende Mittel subkutan in die seitliche Bauchwand injiziert. 5—10 Minuten post injektionem wurde mit dem Auffangen des sezernierten Magensaftes begonnen. Die Beobachtung erstreckte sich im allgemeinen auf 1—$1^1/_2$ Std. je nach dem Ablauf der Sekretion. Wegen der meistenteils geringen Sekretion in den Vor- und Kontrollperioden wurde — mit einigen Ausnahmen — lediglich die Menge des sezernierten Magensaftes, nicht seine chemische Zusammensetzung bestimmt.

Anmerkung: Dem Privatdozenten der Chirurgischen Universitätsklinik Münster, Herrn Oberarzt Dr. Hertel spreche ich an dieser Stelle für die Anlegung der Fistel noch meinen besonderen Dank aus.

Zur Untersuchung gelangten folgende Stoffe:

1. Histamin.
2. Die antianaemisch wirkenden Leberextrakte: Campolon, Hepatrat, Hepatopson, Hepracton.
3. Der kreislaufwirksame Leberextrakt Eutonon.
4. Adenosin, Hefeadenylsäure, das adenosinhaltige Lacarnol und Natrium-nucleinicum.

II. Versuche mit Histamin.

Die fördernde Wirkung des Histamins auf die Magensekretion bei subkutaner oder intramuskulärer Injektion ist seit ihrer Entdeckung vielfach untersucht und bestätigt worden. Die Histaminprobe ist mit und ohne Probemahlzeit heute in der Klinik ein wichtiges Hilfsmittel der Magendiagnostik. [11])

Auch bei unserem Versuchstier führte subkutane Injektion von Histamin zu einer Vermehrung der Magensaftsekretion. Die angewandten Dosen entsprachen den in der Literatur angegebenen. Bei Injektion von 0,1 mg Histaminhydrochlorid stieg die stündliche Magensaftsekretion von 1 ccm vor der Injektion auf 25 ccm nach der Injektion. Bei Verabreichung einer größeren Histaminmenge (0,3 mg) war die Wirkung eine noch stärkere. In der normalen Periode betrug die Stundenmenge 2 ccm, nach Histamininjektion 75 ccm. Die Reaktion des Magensaftes war lakmussauer. Die Gesamtazidität betrug 13,6, der freie HCl-Wert 12,6. Die beschriebenen Histaminversuche dienten vor allem zur Feststellung der Funktionstüchtigkeit des Fistelmagens. Der Ausfall der Versuche zeigt, daß das Versuchstier auf Histamin normal reagierte.

III. Versuche mit Leberextrakten.

Ueber die Beeinflussung der Magensekretion durch antianaemisch wirkende Leberextrakte ist bisher wenig bekannt. Nach Ivy und Kim [12]) enthält Lilly's Leberextrakt Nr. 343 einen

[11]) Literatur: W. Feldberg u. E. Schilf, Histamin, J. Springer, Berlin, 1930.
[12]) A. C. Ivy u. M. S. Kim: Amer. Journ. Physiol. Bd. 101, S. 59 (1932).

nicht mit Histamin identischen Stoff, der die Sekretion der Madendrüsen steigert. Am Gallenfistelhund beeinflußte derselbe Leberextrakt weder Gallenmenge noch Gallenfarbstoffausscheidung.

Außer der antianaemischen Substanz kommen für eine Beeinflussung der Magensekretion zahlreiche Begleitstoffe in Frage. Neben Salzen, Aminosäuren und anderen stickstoffhaltigen Substanzen enthalten die Handelspräparate nach den Untersuchungen von Z i p f [13]) in wechselnder Menge folgende kreislaufwirksamen Stoffe: 1. adenosinartige Stoffe, 2. cholinähnliche Substanzen, 3. Histamin oder histaminähnliche Körper.

In den Leberhandelspräparaten sind cholinartige Stoffe nachweisbar; im Hepatrat und Hepatopson daneben noch adenosinartige Substanzen, aber kein Histamin. Im Campolon wird die Wirkung von adenosinartigen Stoffen wahrscheinlich durch histaminähnliche Substanzen verdeckt.

Sämtliche untersuchten Leberextrakte bewirkten eine Steigerung der Magensaftsekretion des Hundes. Die stärkste Wirkung zeigte Hepatrat: Auf Injektion von 2 ccm des Handelspräparates stieg die Stundenmenge von 18 ccm auf 80 ccm. In einem zweiten Versuche war bei derselben Hepatratmenge die Wirkung eine ähnliche. Die stündliche Saftmenge nahm hier von 6 Tropfen auf 50 ccm zu. In beiden Fällen reagierte der Magensaft sauer. Die Werte für Gesamtazidität und freie HCl betrugen im ersten Versuch 14,5 und 13,3, im zweiten Versuch 14,1 und 13,0. Die anderen Leberpräparate hatten eine schwächere Wirkung. Bei Injektion von 2 ccm Hepracton stieg die Magensaftmenge auf das drei- bis siebenfache. Eine ähnliche Steigerung auf das 6—10fache wurde durch Injektion von Campolon erzielt. Durch Hepatopson (2 ccm) wurde die Magensaftsekretion auf das 4fache vermehrt.

Es liegt nahe, die sekretionssteigernde Wirkung der antianaemisch wirkenden Leberextrakte zunächst auf ihren Histamingehalt zurückzuführen. Diese Erklärung kommt vor allem in Frage für das Campolon. Dagegen muß die Wirkung des Hepatrats und Hepatopsons auf eine andere Substanz zurückgeführt

---

[13]) K. Zipf, Pharmakologische Grundlagen der Lebertherapie, in A. Fraenkel, Der Weg zur rationellen Therapie, G. Thieme, Leipzig 1932, S. 160.

werden. Nach den oben zitierten Untersuchungen von Zipf[14]) enthalten die letzt genannten Präparate keine pharmakologisch histaminähnlich wirkenden Stoffe. Dagegen ist allen Leberpräparaten die antianaemisch wirkende Substanz gemeinsam. Da nach den klinischen Beobachtungen eine enge Beziehung zwischen antianaemischer Substanz und Magenfunktion besteht, muß daran gedacht werden, daß die sekretionssteigernde Wirkung durch den antianaemisch wirkenden Stoff selbst bedingt ist. Eine endgültige Entscheidung in diesem Sinne läßt sich jedoch erst treffen, wenn der antianaemische Stoff in Reinsubstanz vorliegt.

IV. Versuche mit Eutonon.

Von dem kreislaufwirksamen Leberextrakt Eutonon gilt dasselbe wie von den antianaemisch wirkenden Leberextrakten. Neben einer bisher noch unbekannten Depressorsubstanz enthält Eutonon wahrscheinlich geringe Mengen von Histamin, Cholin und zahlreiche inaktive Begleitsubstanzen, dagegen keine adenosinartigen Stoffe.[15]) [16]) [17])

Auf die Magensekretion wirkte Eutonon ähnlich wie die anderen Extrakte, nur schwächer. Bei Injektion von 1—2 ccm Eutonon wurde die Magensekretion des Hundes um 100 % gesteigert. Für diese Vermehrung kann z. T. der geringe Histamingehalt, vor allem aber die darin enthaltenen cholinähnlichen Stoffe[18]) verantwortlich gemacht werden.

V. Versuche mit Adenosin, Hefeadenylsäure, Lakarnol und Natrium-nucleinicum.

Um festzustellen, ob auch die in Organextrakten vorkommenden adenosinartigen Stoffe an der Steigerung der Magensaftsekretion beteiligt sind, wurden die Reinsubstanzen Adeno-

---

[14]) K. Zipf, Pharmakologische Grundlagen der Lebertherapie, in A. Fraenkel, Der Weg zur rationellen Therapie, G. Thieme, Leipzig 1932, S. 160.

[15]) W. Feldberg u. E. Schilf, Histamin, J. Springer, Berlin 1930, S. 59.

[16]) K. Zipf, Klin. Wo. 1931, S. 1521.

[17]) G. Joos, Klin. Wo. 1933, S. 777.

[18]) K. Zipf, unveröffentlichte Versuche.

sin, Hefeadenylsäure, Natrium nucleinicum aus Hefe und das adenosinhaltige Handelspräparat Lacarnol untersucht. Die Reinsubstanzen wurden in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und subkutan oder intramuskulär injiziert.

Die adenosinartigen Stoffe wirkten erst in größeren Dosen steigernd auf die Magensekretion. Bei Zufuhr von 10 und 50 mg betrug diese Steigerung ca. 50 %, bei größeren Mengen (100 bis 200 mg) stieg die stündliche Magensaftmenge um etwa 540 bis 1100 %.

Das adenosinartige Lakarnol bewirkte bei einer Menge von 2.5 ccm nur eine unwesentliche Steigerung der Magensaftsekretion.

Dagegen konnte mit Natrium nucleinicum eine Sekretionssteigerung hervorgerufen werden. Subcutane Injektion von 0.5 bis 1 g hefenucleinsaurem Natrium vermehrte die Magensaftsekretion um etwa 168 bis 186 %. Bei der 1 g-Dosis traten leichte toxische Symptome auf: Erregungserscheinungen, leichte Krämpfe.

Die Versuchsergebnisse zeigen eindeutig, daß die antianaemisch wirkenden Leberextrakte Campolon, Hepatrat, Hepatopson und Hepracton und das kreislaufwirksame Leberpräparat Eutonon die Magensaftsekretion des Hundes steigern. Als wirksame Stoffe kommen in erster Linie cholinähnliche, histaminähnliche und adenosinartigeSubstanzen inBetracht. Von allen diesen Stoffen ist entweder bekannt oder von uns nachgewiesen, daß sie die Magensekretion des Hundes steigern. Bei den nahen Beziehungen zwischen Magensaftsekretion und perniziöser Anaemie ist es möglich, daß auch die antianaemisch wirkende Substanz als Stimulans der Magensekretion wirkt. Die Entscheidung dieser letzteren Frage kann jedoch nur durch Versuche mit Reinextrakten herbeigeführt werden.

Zusammenfassung.

1. Die antianaemisch wirkenden Leberextrakte: Campolon, Hepatrat, Hepatopson und Hepracton fördern die Sekretion des Hundefistelmagens.

2. Der kreislaufwirksame Leberextrakt Eutonon besitzt die gleiche Wirkung.

3. Hefeadenylsäure und Natrium nucleinicum aus Hefe steigern in größeren Dosen ebenfalls die Magensekretion des Hundes.

Zum Schluß der Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. K. Zipf für die freundliche Ueberlassung des Themas und für die vielen Anregungen bei der Anfertigung der Arbeit meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

Anmerkung: Die experimentellen Untersuchungen wurden im Jahre 1932 ausgeführt und waren Ende 1932 beendet.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich, Lotte Homann, am 16. Juni 1908 zu Haltern in Westf. als Tochter des verstorbenen Bürgermeisters Karl Homann und seiner Ehefrau Therese geb. Gramann. Ich besuchte 3 Jahre die Volksschule und 5 Jahre die „Höhere Mädchenschule" in Haltern. Dann war ich 6 Jahre Schülerin des humanistischen Gymnasiums zu Dülmen, wo ich Februar 1928 die Reifeprüfung bestand. Nach fünfsemestrigem Studium an der Universität Münster bestand ich dortselbst nach dem Sommersemester 1930 die ärztliche Vorprüfung und nach weiterem Studium an der Medizinischen Akademie Düsseldorf, den Universitäten München und Münster am 21. Dezember 1933 an der Universität Münster die ärztliche Prüfung. Seit Januar bin ich als Medizinalpraktikantin an der Universitätskinderklinik tätig.